

Значение магния в патогенезе и лечении больных пролапсом митрального клапана

Л.С. Пак

Кафедра госпитальной терапии № 1
лечебного факультета МГМСУ, Москва

В последнее десятилетие значительно возрос интерес как исследователей, так и практических врачей к проблеме дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Пролапс митрального клапана (ПМК) в настоящее время является наиболее изученным проявлением синдрома ДСТ сердца. Проблема ПМК привлекает к себе пристальное внимание исследователей из-за большой частоты в популяции (4–12 %) и повышенного риска развития серьезных осложнений, таких как внезапная смерть, нарушения ритма и проводимости сердца, инфекционный эндокардит и тромбоэмболия различных сосудов [7, 8, 14, 25].

Большинство авторов предполагают наличие генетически детерминированного дефекта синтеза коллагена при ПМК, что приводит к «слабости» соединительной ткани створок митрального клапана и их пролабированию в полость предсердия [10, 20]. При ПМК отмечена повышенная экспрессия антигена Bw35 системы HLA, что способствует снижению внутритканевого магния (Mg) и нарушению метаболизма коллагена [13, 37]. Так, L. Cohen и соавт. [13] при проведении нагрузочной пробы (5 мг/кг) у лиц с ПМК выявили снижение как концентрации Mg в лимфоцитах, так и выведения его с мочой при нормальном содержании в сыворотке крови. Кроме того, по мнению ряда авторов, у пациентов с ПМК имеет место гиперсимпатикотония, что, в свою очередь, может приводить к дефициту Mg [29]. Во многих исследованиях отмечен полиморфизм клинической картины при ПМК [11, 35]. При этом выраженность клинической симптоматики зависит и от дефицита Mg [17, 21, 29, 35]. Так, C.D. Zeana и соавт. [36] считают, что гипомagneмизм играет важную этиопатогенетическую роль в развитии аритмий сердца и нейропсихических нарушений у больных с ПМК. H.C. Coghlan и соавт. [12] выявили у этих пациентов взаимосвязь мигрени с пониженным уровнем внутриклеточного Mg, а J. Thomas и соавт. [32] отметили значительное снижение его уровня также и в плазме крови. Ряд авторов предполагают, что такие симптомы, как сердцебиение, боль в левой половине грудной клетки, парестезия, липотимия и некоторые другие, также обусловлены дефицитом Mg, поскольку их проявления значительно уменьшились после лечения препаратами Mg [21, 29]. Кроме того, гипомagneмизм может приводить к тромбоэмболическим осложнениям и дисрегуляции иммунной и автономной нервной систем [18]. По данным некоторых авторов, одним из симптомов ПМК является латентная тетания – в 58–73 % случаев [19, 22]. При этом R. Luccioni и соавт. [22] отметили пониженное содержание Mg в эритроцитах, в то время как уровень Mg в плазме был в пределах нормы.

В литературе имеется ряд работ о применении препаратов Mg при ПМК [17, 21, 29]. J. Durlach [15] считает, что для этих пациентов терапия Mg является этиопатогенетической. Не существует однозначного мнения о продолжительности терапии солями Mg, хотя C.D. Zeana и соавт. [37] полагают, что она должна проводиться в течение длительного периода времени.

Таким образом, у лиц с ПМК большинство исследователей предполагают наличие генетически детерминированного дефекта синтеза коллагена, которое приводит к снижению содержания внутритканевого Mg. Многие авторы отмечают связь дефицита Mg с полиморфизмом и выраженностью клинической симптоматики у этих пациентов. Лечение Mg рассматривается как специфическая этиопатогенетическая терапия ПМК. При этом на фоне нормализации содержания Mg в сыворотке крови отмечено уменьшение выраженности многих клинических симптомов, а в ряде случаев – исчезновение эхокардиографических признаков пролабирования створок митрального клапана.

До настоящего времени суждения о тактике ведения пациентов с ПМК противоречивы, что может быть связано как с отсутствием единого мнения об этиологии и патогенезе ПМК, так и с отрицанием необходимости какого-либо лечения этих лиц. Поэтому их терапия носит, как правило, симптоматический характер и является, по существу, лечением синдрома вегетативной дистонии и сопутствующих осложнений. Таким образом, детальная оценка применения препаратов Mg в проведенном нами исследовании позволила уточнить его роль в этиопатогенезе ПМК и определить эффективность указанной терапии.

В настоящей работе обследовано 290 пациентов, страдающих пролапсом митрального клапана. Из них у 60 человек (в 21 % случаев) выявлено бессимптомное течение болезни. По результатам проведенных исследований фенотипа и психопатологического статуса больные были разделены на две клинические группы:

1) больные с выраженными фенотипическими маркерами «слабости» соединительной ткани – 84 человека;

2) больные, страдающие различными формами тревожно-фобических расстройств, – 79 человек.

Проведено комплексное обследование 84 больных с выраженными фенотипическими маркерами «слабости» соединительной ткани, которые были рандомизированы на две группы – группу лечения (43 человека) и группу наблюдения (41 человек). Группа наблюдения была сопоставима по возрасту и полу с группой лечения ($25,3 \pm 1,2$ и $24,1 \pm 1,0$ года, 51,2 и 55,8 % мужчин соответственно). Было выделено четыре клинических синдрома (синдром вегетативной дистонии (СВД), сосудистые, геморрагические и психопатологические расстройства), и у всех больных были диагностированы симптомы, составляющие не менее двух из четырех синдромов. Для исследования фенотипа применяли модифицированную нами фенотипическую карту M.J. Glesby [3]. Установлено 10 фенотипических маркеров дисплазии соединительной ткани (астенический тип конституции, повышенная растяжимость кожи, миопия, воронкообразная деформация грудной клетки, сколиоз, поперечное и продольное плоскостопие, признак большого пальца и запястья, гипермобильность суставов), и у всех пациентов исследуемой группы диагностировано наличие не менее 5 из них.

Всем больным осуществлялось суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления, исследовался вегетативный гомеостаз методом спектрального анализа вариабель-

ности ритма сердца, проводилась эхокардиография в одномерном и двухмерном режимах, определялось наличие миксоматозной дегенерации створок с использованием критериев Takamoto [30]. Качество жизни определяли на основании самооценки пациентов до и после терапии по шкалам VAS (Visual Analog Scale) и DISS (Disability Scale) [31].

У 11 больных в динамике определяли содержание Mg в волосах. У 8 больных с ПМК в динамике было изучено строение кожи внутренней поверхности верхней трети бедра.

Пациенты группы лечения получали таблетки Магнерот (Вёрваг Фарма Гмбх, Германия), содержащие 500 мг оротата Mg (32,8 мг элементарного Mg) в суточной дозе 3000 мг в течение 6 месяцев. Лицам обеих групп было проведено обследование в начале исследования и через полгода.

Эффективность терапии Магнеротом у каждого пациента оценивали как клинически значимую при уменьшении тяжести четырёх указанных клинических синдромов (в баллах) на 50 % и более от исходного уровня [63].

После применения Магнерота у больных с ПМК выявлено достоверное уменьшение частоты всех симптомов синдрома вегетативной дистонии. Так, частота вегетативных кризов уменьшилась с 62,8 до 4,6 %, нарушений вегетативной регуляции ритма сердца – с 74,4 до 13,9 %, нарушений терморегуляции – с 55,8 до 18,6 %, кардиалгий – с 95,3 до 37,2 %, расстройств желудочно-кишечного тракта – с 69,8 до 27,9 % и психогенной дизурии – с 30,2 до 13,9 %. Клинически значимая эффективность терапии отмечена у 65,1 % лиц (75 % мужчин и 47,4 % женщин).

Установлено достоверное уменьшение частоты сосудистых нарушений: утренней головной боли с 72,1 до 23,3 %, синкопов – с 27,9 до 4,6 %, липотимии – с 62,8 до 13,9 %, мигрени – с 27,9 до 7,0 %, головной боли напряжения – с 72,1 до 23,3 %, сосудистых нарушений в конечностях – с 88,4 до 44,2 % и головокружений – с 74,4 до 44,2 %. Клинически значимая эффективность терапии выявлена у 72,1 % больных (70,8 % мужчин и 73,7 % женщин).

Полученные результаты согласуются с данными литературы об уменьшении частоты спазма периферических сосудов, мигрени, головокружений, липотимий и обмороков у пациентов с ПМК после применения препаратов Mg [12, 21, 29].

Нами обнаружено также достоверное уменьшение частоты геморрагических нарушений: обильных и/или длительных менструаций – с 20,9 до 2,3 %, носовых кровотечений – с 30,2 до 13,9 %, исчезла кровоточивость дёсен. Клинически значимая эффективность терапии отмечена у 81,4 % пациентов (75 % мужчин и 89,5 % женщин).

Интересно мнение J.B. Pierce [24] о том, что Mg, обладая антикоагулянтными свойствами, не вызывает кровотечений. V.L. Serebruanу и соавт. [28] установили, что использование препаратов Mg у здоровых лиц, наряду с увеличением его содержания в крови, приводит к достоверной гиперагрегации тромбоцитов, к повышению содержания антитромбина III, тромбосана и снижению эндотелина 1, протеинов S и C. Приведённые данные, возможно, позволяют объяснить уменьшение выраженности геморрагических расстройств при использовании соли Mg у пациентов с ПМК.

После лечения достоверно уменьшилась частота таких психопатологических расстройств, как неврастения (с 65,1 до 16,3 %), и расстройств настроения (с 46,5 до 13,9 %). Частота тревожно-фобических нарушений не изменилась. Клинически значимая эффективность терапии выявлена у 51,2 % лиц (54,2 % мужчин и 47,4 % женщин).

Полученные результаты согласуются с мнением H.C. Coghlan и G. Natello [12], B. Lichodziejewska и соавт. [21] об уменьшении частоты астении и расстройств настроения после применения препаратов Mg у больных с ПМК. Однако наша работа, а также сообщение J. Simoes-Fernandes и соавт. [29] не подтверждает данные приведённых выше авторов о снижении тревожности у этих лиц.

Установлено, что применение Магнерота не влияло на частоту маркеров фенотипической выраженности ДСТ.

В литературе имеются единичные работы о влиянии применения солей Mg на нарушения ритма и проводимости сердца у больных с ПМК. Так, H.C. Coghlan и соавт. [12] после терапии оксидом Mg у 27 % пациентов с ПМК отметили уменьшение количества желудочковых экстрасистол. T. Fazekas и соавт. [16] также рекомендуют использование солей Mg для предупреждения и лечения нарушений ритма сердца при ПМК.

При анализе изменений показателей холтеровского мониторирования электрокардиограммы после терапии по сравнению с исходным уровнем (Λ %) нами установлено достоверное уменьшение за сутки частоты сердечных сокращений (средней $-7,2 \pm 0,8$ и максимальной $-10,6 \pm 1,7$), количества эпизодов тахикардии ($-44,4 \pm 2,5$), над- и желудочковых экстрасистол ($-35,4 \pm 7,2$ и $-36,4 \pm 9,6$ соответственно), а также уменьшение продолжительности интервала QT 4с 0 (в ночное $-1,5 \pm 0,4$ и дневное время $-2,5 \pm 0,4$), что свидетельствует о благоприятном влиянии Магнерота на нарушения ритма и проводимости.

Учитывая значительный процент лиц с АГ среди больных с ПМК, представляют интерес данные литературы о применении препаратов Mg у пациентов с АГ. В основе гипотензивного действия Mg лежат депрессивное влияние на центральные механизмы регуляции АД, подавление прессорных рефлексов, частичная блокада проведения нервных импульсов, уменьшение выделения катехоламинов, альдостерона, понижение чувствительности сосудов к прессорным агентам, а также прямое вазодилатирующее действие. При этом максимальный терапевтический эффект солей Mg отмечен при симптоматических АГ, обусловленных заболеваниями почек. Интересно, что L. Widman и соавт. [33] выявили достоверное снижение систолического и диастолического АД у лиц с АГ.

При суточном мониторировании АД после терапии Магнеротом установлено достоверное снижение частоты артериальной гипертензии с 37,2 до 23,3 %, выявлены достоверные изменения Λ % максимального и среднего систолического ($-7,9 \pm 1,6$ и $-2,1 \pm 0,7$) и диастолического ($-10,7 \pm 2,2$ и $-3,6 \pm 0,9$) АД, уменьшение гипертонической нагрузки систолическим ($-39,5 \pm 10,2$) и диастолическим ($-52,7 \pm 9,0$) АД и повышенной вариабельности систолического и диастолического АД. При этом уменьшилось число пациентов с мягкой артериальной гипертензией – с 37,2 до 23,3 % ($p < 0,05$).

По нашим данным, у пациентов с ПМК обнаружено нарушение циркадного ритма АД – суточный профиль АД типа «non-dipper» определялся у 27,9 % больных. Такие пациенты имеют повышенный риск развития гипертрофии левого желудочка, инсульта и ишемической болезни сердца, а также смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [2, 4]. Применение Магнерота привело к уменьшению числа лиц с этим типом суточного профиля АД до 21,0 %.

По результатам спектрального анализа вариабельности ритма сердца после терапии Магнеротом число лиц с преобладанием тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы

уменьшилось в два раза, парасимпатического – увеличилось в 1,5 раза, а количество пациентов с равным тонусом увеличилось в 9 раз ($p < 0,001$).

Имеется ряд работ, посвящённых влиянию солей Mg на ЭхоКГ-показатели при ПМК. Так, по мнению А. Реба и соавт. [26], многомесячное лечение препаратами Mg пациентов с ПМК и латентной тетанией может приводить не только к уменьшению выраженности клинической симптоматики, но и устранять ЭхоКГ-признаки ПМК. Напротив, G. Frances и соавт. [17] не отметили связи между улучшением клинической симптоматики и эхокардиографической картины после терапии пирролидон карбоксилатом и лактатом Mg у больных с ПМК. По нашим данным, изначально в группе пациентов у 81,7 % была обнаружена 1 степень, а у 18,3 % – 2 степень пролабироваия митрального клапана. Глубина пролабироваия составила $4,6 \pm 0,4$ мм. После терапии Магнеротом отмечено достоверное уменьшение глубины пролабироваия ($3,5 \pm 0,1$ мм, $p < 0,001$) и степени митральной регургитации. Также уменьшился размер левого предсердия с $3,2 \pm 0,1$ до $2,9 \pm 0,1$ ($p < 0,001$).

Миксоматозная дегенерация пролабирующих створок митрального клапана выявлена изначально у 34,9 % больных, а после лечения Магнеротом – лишь у 20,9 %. Максимальная степень фенотипической выраженности дисплазии соединительной ткани чаще отмечена у больных с миксоматозной дегенерацией.

При исследовании содержания Mg в волосах в настоящем исследовании у 72,7 % пациентов с ПМК выявлено достоверное его снижение по сравнению с нормой ($59,4 \pm 9,25$ мкг/г).

После терапии Магнеротом нами обнаружено, что концентрация Mg нормализовалась у 62,5 % лиц со сниженным его содержанием до лечения, не изменилась у всех пациентов с нормальной концентрацией Mg и уменьшилась у 37,5 % обследуемых лиц со сниженным его содержанием. Интересно мнение А.З. Павловой [5] о том, что волосы, так же как и почки, являются экскреторным органом. Вероятно, терапию Магнеротом можно рассматривать как своеобразную нагрузочную пробу, при которой уменьшение выделения Mg с мочой (менее 80 % от введённого количества Mg) определённо доказывает его дефицит и может свидетельствовать о продолжающемся накоплении Mg в организме [13].

У 8 больных с ПМК в динамике было изучено строение кожи внутренней поверхности верхней трети бедра (биоптаты размером $1,0 \times 0,5 \times 0,5$ см). Проводили балльную оценку выделенных морфологических признаков: 0 – отсутствие изменений, 1 – слабо выраженные, 2 – умеренно выраженные, 3 – сильно выраженные изменения.

До начала терапии Магнеротом у всех больных с ПМК обнаружены 10 морфологических признаков, которые отсутствовали в коже здоровых людей (см. таблицу). Следует отметить, что 3 балла присваивали максимальным морфологическим изменениям, характерным только для этой группы больных, что не означает глубоких дистрофических, пролиферативных или других патологических изменений клеток, матрикса и сосудов кожи.

Отчётливо выражены признаки, характеризующие изменения экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани дермы, особенно волокнистых компонентов. Известно, что биосинтез всех компонентов матрикса в соединительной ткани, а также поддержание их структурной стабильности является функцией фибробластов. С этой точки зрения представляется важным выявленное уменьшение содержания РНК в цитоплазме фибробластов дермы, что свидетельствует о сниже-

нии биосинтетической активности последних. Учитывая сведения о роли дефицита Mg в нарушении функций фибробластов, можно думать, что обнаруженные изменения биосинтетической функции фибробластов и нарушение структуры экстрацеллюлярного матрикса связаны с дефицитом Mg у больных с ПМК.

Сосудистые изменения в коже проявились в периваскулярной лимфо-гистиоцитарной инфильтрации, в продуктивном васкулите мелких сосудов, в нарушении сосудистой проницаемости, которая выражалась в миграции нейтрофильных лейкоцитов и отёке. Эти изменения являются морфологическим эквивалентом клинически выраженных сосудистых и геморрагических расстройств у больных с ПМК. В их генезе, помимо дисфункции вегетативной нервной системы, важную роль, очевидно, играет и дисрегуляция иммунной системы, о чём свидетельствует лимфо-гистиоцитарная инфильтрация в коже. Нарушения иммунной регуляции также могут быть связаны с дефицитом Mg [18].

При помощи метода ранговых корреляций по Спирману установлена достоверная положительная взаимосвязь васкулита и сосудисто-вегетативных нарушений ($p < 0,0001$), периваскулярной лимфо-гистиоцитарной инфильтрации и геморрагического синдрома ($p < 0,05$), снижения РНК фибробластов, истончения и сглаженности сосочкового слоя дермы и фенотипа ($p < 0,05$).

Обращает на себя внимание, что в нашей работе выявлено значительное количество маркеров патологии кожи – дистрофия эпидермиса, изменение биосинтетической активности фибробластов и патология сосудов микроциркуляторного русла.

В настоящем исследовании после терапии Магнеротом у всех пациентов с ПМК установлено достоверное уменьшение степени морфологических изменений кожи. Возможно, основной точкой приложения действия Магнерота являются фибробласты, и через их нормализацию достигается частичная нормализация волокнистых структур матрикса. Так, по мнению L.D. Galland и соавт. [18], фибробласты в нормальных условиях постоянно вырабатывают, помимо полноценного коллагена, и дефектный коллаген, который катаболизируется при помощи активации Mg-зависимой аденилатциклазы. Вероятно, у пациентов с ПМК в условиях дефицита Mg применение магниевой соли оротовой кислоты приводит к нормализации его активности.

После терапии выявлено снижение выраженности лимфо-гистиоцитарной периваскулярной инфильтрации, что связано с нормализацией сосудистой структуры и проницаемости, а также, возможно, с нормализацией иммунных реакций, о чём свидетельствует обнаруженное нами уменьшение количества тучных клеток, их дегрануляции и, следовательно, снижение выброса гистамина и гепарина. L.D. Galland высказался о том, что дефицит Mg приводит к повышению циркуляции гистамина, обладающего иммунносупрессивным действием [18]. Это в определённой степени может объяснить эффективность применения соли Mg у больных с ПМК.

В последние годы для оценки тяжести заболевания, его динамики и эффективности различных методов лечения и реабилитации больных широко используется определение качества жизни, включающего в себя оценку степени удовлетворённости человека своим физическим, психическим и социальным состоянием [1]. Представляется весьма актуальной оценка качества жизни пациентов с ПМК как в плане лучшего понимания сущности заболевания, так и для выработки подходов к его лечению.

Таблица. Динамика морфологических признаков патологии кожи у больных с ПМК на фоне терапии Магнеротом (баллы, М ± m)				
Признаки	До лечения, n = 8		После лечения, n = 8	
Истончение и сглаженность сосочкового слоя	1,7 ± 0,2		1,0 ± 0,2 ¹	
Дезорганизация коллагеновых волокон	2,1 ± 0,2		1,2 ± 0,2 ¹	
Деструкция и дезорганизация эластических волокон	2,6 ± 0,3		1,5 ± 0,2 ¹	
Изменение кислых ГАГ	1,7 ± 0,2		0,7 ± 0,3 ¹	
Изменение РНК фибробластов	1,5 ± 0,2		0,9 ± 0,1 ¹	
Периваскулярная лимфогистиоцитарная инфильтрация	2,2 ± 0,2		1,4 ± 0,2 ¹	
Васкулит	1,7 ± 0,2		0,7 ± 0,2 ²	
Нарушение сосудистой проницаемости	1,1 ± 0,2		0,2 ± 0,2 ¹	
Реакция тучных клеток	2,5 ± 0,2		1,0 ± 0,1 ¹	
Дистрофия эпидермиса	2,5 ± 0,2		1,2 ± 0,2 ²	
Сумма баллов	19,9	1,0	10,0	0,9 *
Примечание. ГАГ – гликозаминогликаны, РНК – рибонуклеиновая кислота. Различия достоверны при сравнении результатов до и после лечения: ¹ p < 0,01, ² p < 0,001.				

При самооценке пациентов по шкале VAS установлено, что самочувствие у них было хуже, чем у здоровых людей (59,7 ± 2,8 и 80,0 ± 6,6 мм соответственно, p < 0,01). После терапии препаратами Mg самочувствие больных улучшилось (Λ % 41,5 ± 7,5; p < 0,01). Обнаружено, что у лиц с ПМК количество баллов по шкалам DISS – работа (3,4 ± 0,4), социальная (3,0 ± 0,3) и личная жизнь (3,7 ± 0,4) – было достоверно больше, а следовательно, качество жизни – хуже по сравнению со здоровыми людьми (1,9 ± 0,4; 1,1 ± 0,6 и 0,7 ± 0,2 баллов соответственно). После лечения выявлено улучшение во всех трёх областях ежедневной деятельности (Λ % -49,5 ± 5,3; -44,7 ± 6,8 и -39,9 ± 5,6 соответственно, p < 0,001).

Полученные результаты подчёркивают важность проблемы оценки качества жизни пациентов с ПМК – молодых, и хотя, как правило, предъявляющих много жалоб, но сохраняющих трудоспособность лиц.

У пациентов с ПМК группы наблюдения изменений клинической картины (СВД, сосудистых, геморрагических и психопатологических расстройств), показателей функционального обследования (суточное мониторирование ЭКГ и АД, ЭхоКГ, спектральный анализ вариабельности ритма сердца) и качества жизни не обнаружено.

Результаты проведённого исследования свидетельствуют о значительных положительных сдвигах в клинико-функциональной и морфологической картине ПМК на фоне терапии Магнеротом, что, возможно, связано не только с восполнением дефицита Mg, но и с действием оротовой кислоты. Установлено, что оротовая кислота необходима

для фиксации Mg в клетке, а также обладает анаболическим эффектом, который обусловлен её участием в синтезе пиримидиновых оснований и нуклеиновых кислот, что приводит к стимуляции синтеза белка [23, 34]. Так, по данным ряда авторов, оротовая кислота оказывает положительный инотропный эффект на гипертрофированный миокард, повышает его сократимость и ускоряет процесс адаптации миокарда к повышенной нагрузке после ишемии [23, 27, 34].

Таким образом, установлено, что наличие ПМК сопровождается выраженными клиническими и фенотипическими нарушениями, изменением функционального состояния сердечно-сосудистой системы, уменьшением содержания Mg в волосах, комплексом морфологических изменений кожи и снижением качества жизни. Выявлено, что клиническая симптоматика зависит от тяжести этих изменений. Применение магнeвой соли оротовой кислоты Магнерота оказывает у пациентов с ПМК нормализующее влияние на клиническую картину и качество жизни, функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и выраженность морфологических нарушений кожи, при этом содержание Mg в волосах увеличивается.

Продemonстрирована хорошая объективная и субъективная эффективность 6-месячной терапии Магнеротом в дозе 3000 мг в сутки. Для получения более значительного эффекта возможно увеличение как суточной дозы препарата, так и продолжительности курса лечения.

Литература

- Беленков Ю.Н. Определение качества жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. 1993. № 2. С. 85–88.
- Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. Новое в диагностике и лечении. Клиническая оценка причин и механизмов развития. М., 1997. С. 29–49.
- Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др. Проллапс митрального клапана. Часть I. Фенотипические особенности и клинические проявления // Кардиология. 1998. № 1. С. 72–80.
- Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. М.: Русский врач, 1998. С. 99.
- Павлова А.З. Волосы человека (клинические, патогенетические и судебно-медицинские аспекты) / Дисс. ... д.м.н. М., 1994. С. 57.
- Флэтчер Р., Флэтчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология (основы доказательной медицины). М.: Медиа Сфера, 1998. С. 181.
- Barrett C.C., Kirtley M., Mangham R. Mitral valve prolapse // J. La State Med. Soc. 1991. Vol. 143. № 5. P. 41–43.
- Basso C., Thiene G., Corrado D. et al. Juvenile sudden death by cardiovascular disease // Eur. Heart J. 1993. Vol. 14 (Suppl.). P. 165.
- Boudoulas H., Wooley C.F. Mitral valve prolapse syndrome. Evidence of hyperadrenergic state // Postgrad. Med. 1988. Vol. 29. Spec. P. 152–162.
- Boudoulas H., Kolibach A., Baker P. et al. Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome: a diagnostic classification and pathogenesis of symptoms // Amer. Heart J. 1989. Vol. 118. № 4. P. 796–818.
- Boudoulas H., Shaal S.E., Stang J.M. et al. Mitral valve prolapse: cardiac arrest with long-term survival // Int. J. Cardiol. 1990. Vol. 26. № 1. P. 37–44.
- Coghlan H.C., Natello G. Erythrocyte magnesium in symptomatic

Информация о препарате		МАГНЕРОТ (Woerwag Pharma, Германия)	
		Магния оротат	
		Таблетки 500 мг № 20 и № 50	
ПОКАЗАНИЯ		СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ	
Инфаркт миокарда (профилактика и комплексное лечение), стенокардия, хроническая сердечная недостаточность; магнийзависимые аритмии, спастические состояния (в т. ч. ангиоспазм), атеросклероз, гиперлипидемия.		Внутрь, с небольшим количеством жидкости. Первую неделю: по 2 таблетки 3 раза в сутки, затем по 1 таблетке 2–3 раза в сутки в течение 4–6 недель (не менее). Повторные курсы – после консультации врача. При ночных судорогах икроножных мышц – 2–3 таблетки вечером.	
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ		Разделы: Фармакологическое действие, Побочные действия, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.	
Нарушения функции почек, мочекаменная болезнь (фосфатные и магниевые-кальциевые конкременты). Возможно применение Магнерота при беременности и в период лактации, поскольку в эти периоды потребность в магнезии значительно увеличивается.			